



TITLE:

生物物理講義(生物物理,第46回物性  
若手夏の学校(2001年度)(その1),講  
義ノート)

AUTHOR(S):

永山, 國昭

---

CITATION:

永山, 國昭. 生物物理講義(生物物理,第46回物性若手夏の学校(2001年度)  
(その1),講義ノート). 物性研究 2002, 77(4): 655-683

ISSUE DATE:

2002-01-20

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/97159>

RIGHT:

## 生物物理講義

永山國昭

岡崎国立共同研究機構

統合バイオサイエンスセンター

e-mail: nagayama@nips.ac.jp

### §I. 本講義のねらい

生物の本質が自己複製現象とそれを支える遺伝システム、遺伝情報にあることは多くのゲノム解析からますます明らかになっている。しかし生物の理解は物質的側面を抜きに語れない。生物物理は第一義的には生物の物質的理解を目指すものである。生命の神秘が情報工学的側面にあることがわかり、生命の中に独自の物理がむしろないことが明確になった今、物質的理解は生命全体を対象とするのではなく個々の“天然の技術”の理解に向かっている。その代表的例が筋肉収縮機構の研究である。過去 60 年間近く、筋肉の化学・力学エネルギー変換メカニズムの探究が続いている。分子（蛋白質）でできた機械の分子レベルでの物理化学的理解は、個々の機械の動作現場を実時間で見られないため大変困難であった。しかし生理学→生化学→化学熱力学→1分子生理学→1分子機械学という時代の進歩の中で筋肉問題は現在最終局面を迎えている。本講義では筋肉収縮機構の分子レベルの物理化学的理解を最終目標とする。

筋肉分子機械の構造（アクチン線維とミオシン線維の相互作用による両者のスライディング）がわかり、更にアクチン、ミオシン分子のX線構造（原子座標）がわかると「構造と機能」パラダイムが作動する。そして日常的機械にアナロジーを取り動作機構を説明しようとするすると必ず古典的な固い機械モデル（tight-coupling model）が力を持ち始める。現在 1 分子の ATP 分解（化学エネルギー）に伴いミオシン 1 分子がアクチン線維上を一定距離進む（力学エネルギー）機械モデルが提案され、世界的な定説になろうとしている。<sup>1)</sup> 一方日本の柳田グループはこうした固い機械はゆらぎある分子世界ではあり得ないとして loose-coupling model（ATP 分解と運動が 1 対 1 対応でなく、1ATP 分解の間に負荷に依存して 1 ステップから 10 数ステップまで変化し得る。更に ATP 分解後ですらミオシン分子のアクチン上の運動が観察される）を主張し孤塁を守っている。<sup>2)</sup> この論争は 1984 年柳田のアクチン線維 1 本（単位機械）のスベリ運動の光学顕微鏡による実時間観測から始まった。<sup>3)</sup> 以来日本は 1 分子計測に磨きをかけお家芸としつつ世界の定説を常に突き崩すデータを出し続けてい

る。にもかかわらず何故“tight-coupling パラダイム”はますます強固になっていくのか。この問題を物理（特に熱力学）の根本に戻って考えていきたい。

まず生命の第2のコードといわれる蛋白質の「構造と機能」に焦点をあてる。そのために§IIで蛋白質の特異性について統計力学をベースにした物理的考察を行い、生理機能の熱力学的解析の準備を整える。次に§IIIで生理機能の熱力学原理を展開する。特に分子機械の真髄であるアロステリック調節について詳述する。§IVでは筋肉の中の構成要素であり、化学エネルギー消費を行うATP分解酵素（ミオシン）の働きを調べる。特に分子レベルと熱力学解析の対応に注意をはらう。最後の§Vで筋肉収縮問題について§II-§IVの知識をベースに論ずる。特にtight coupling modelとloose coupling modelの差に焦点をあてる。loose-coupling modelの1例として三井理論を紹介し（§VI）、熱統計力学を1分子レベルで論ずる際の原理的困難さと新しさについて考える。新しさについてはすでに1997年夏の学校に關本の報告がある。<sup>3)</sup>

## §Iの文献

1. Huxley, A. F., Simmons, R. M. “Proposed mechanism of force generation in striated muscle”, *Nature* **233**, 533-538 (1971).
2. Cryanowski, D., “Swimming against the tide”, *Nature* **408**, 764-766 (2000).
3. Yanagida, T., Nakase, M., Nishijima, K., Oosawa, R., “Direct observation of motion of single F-actin filaments in the presence of myosin”, *Nature* **316**, 366-369 (1984).
4. 關本 謙、「分子レベルでのエネルギー変換と stochastic energetics」、物性研究（1999）

## §II. 蛋白質構造形成の物理\*1

### 1. 分子論I-格子模型の統計力学

まず蛋白質の人工高分子に見られない熱力学的特徴について列記しよう。

- i) 立体構造の唯一性と安定性 (thermodynamical stability)
  - ii) 構造の可逆的相転移 (reversibility or kinetical stability)
  - iii) アミノ酸配列の進化的安定性 (evolutional stability)
- i)、ii)で示される立体構造の安定性と転移（変性）の可逆性は1960年代にAnfinsenにより蛋白質変性問題として研究され、その物理的意味が明示された。すなわち構造形成と安定性は平衡状態の熱力学原理、自由エネルギー最小状態で説明できるという発見である (Anfinsen dogma)<sup>1)</sup>。一方可逆性問題はラン

ダムコイル状態から出発して安定な唯一の構造に到達するのに必要な探索時間に関する Levinthal paradox<sup>2)</sup> を生んだ。

Anfinsen dogma も Levinthal paradox も蛋白質が人工の異種高分子 (heteropolymer) とは異なる特別なものであることを端的に物語っている。この問題に多くの物理屋が興味を示し、蛋白質構造形成のスピングラス理論<sup>3, 4)</sup> そして3次元格子モデルによるモンテカルロ探索<sup>5)</sup> などの研究を誘起した。その結果1990年中頃までに蛋白質構造形成の物理像が以下の形で確立された。

i) 天然状態、変性状態、中間状態は巨視的状态であり、膨大なミクロ状態のアンサンブルを代表している。従って天然状態 $\leftrightarrow$ 中間状態 $\leftrightarrow$ 変性状態という1次反応は膨大な微視的状态間の統計的道具を示している。

ii) 微視的状态が作る実効エネルギー (自由エネルギー-コンフォメーションエントロピー) 曲面の地形図は漏斗型である (folding funnel)<sup>6-8)</sup>。

iii) 異種分子で作られるランダム高分子鎖は低温で安定な立体構造を作る。しかしそれはガラス的安定性で自由エネルギー的に同等な数多くの構造のアンサンブルとなる (freezing)<sup>9)</sup>。

iv) 可逆的かつ唯一の安定構造を待つ異種高分子は配列の進化的選択で作れる (selected heteropolymer)<sup>10, 11)</sup>。

v) 速度論的に見た蛋白質の高速の巻き戻りは selected heteropolymer の場合可能となり、唯一の自由エネルギーの低い安定構造へ急速に巻戻る<sup>12)</sup>。

特に iii) - v) の結論は3次元格子模型を用いることで明確に説明できる。次にそのモデルについて説明しよう。

蛋白質の統計力学モデルの困難さは1個の蛋白質のとり得る立体構造の数の膨大さにある。たとえばアミノ酸100の配列でできた蛋白質が取り得る構造数は $10^{95}$ となる。すると1フェムト秒に1回この立体構造を探索するとして全てを探索 (悉皆探索) して安定構造を見出すには $10^{95}/10^{15} = 10^{80}$ 秒

$=10^{60}$  宇宙年かかる。だから生体中において秒のオーダーという短い時間で蛋白質が構造形成されるのはパラドックスであるというわけだ<sup>2)</sup>。このように可能な立体構造の膨大さが、現在蛋白質の立体構造予測を不可能なものとし、統計力学を困難なものとしている。この構造数 (微視的状态数) を激減させるものとして図1の格子モデルが提案された。格子モデル自体は歴史が古く2次元

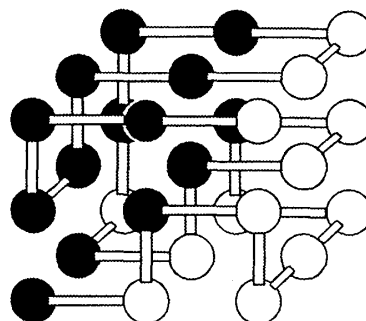


図1

図1: 3次元格子モデルの一例<sup>10)</sup>。2種のモノマー (黒と白) が作るコンパクト構造の内、最安定構造が配列の reshuffling による (進化的) モンテカルロ探索で求められた。

\*1 §II は永山國昭、「蛋白質フォールディングの物理」、生物物理 (2001) in press より抜粋。

モデルを用いて熱力学量を計算した郷らの研究が最初である<sup>13)</sup>。

図1の $3 \times 3 \times 3$ の格子モデルでは2種のモノマーを仮定し3種の相互作用を考慮している。 $3 \times 3 \times 3$ の格子モデル上に作られる可能な全てのコンパクトな立体構造は約 $10^6$ 個である。この量自体は膨大だが $10^{95}$ にくらべればほとんど0で、コンピュータに記憶させられる。この $10^6$ 個の各基本立体構造に更に2種のモノマーで作られる27mer全ての配列( $2^{27} \approx 10^8$ )を考慮すると $10^6 \times 10^8 = 10^{14}$ という全ての配列・構造空間が得られる。これも現在のコンピュータでは取扱い可能な量であり、全ての配列、全ての構造を考慮した実効エネルギー地形図が描かれる。

その結果を簡略に表現すると図2のようなエネルギーダイヤグラムとなる。たとえば41番に対応する配列の場合ある特別な1つの構造が他の構造と離れ、特に低いエネルギーを持つことがわかる。従ってこの配列は蛋白質的である。一方42番に対応する配列の場合、飛び抜けて低いエネルギーの構造は存在しない。この配列はfreezing（ガラス転移）を導くが蛋白質的ではない。ところで安定性を決めるのは安定構造のエネルギーの絶対的大小ではないことに注意しよう。43番と47番の配列を比べると最安定構造のエネルギーは47番の方が低い、しかし43番の配列の方が蛋白質的である。更に例えば43、44、45が27個のモノマー配列の1ヶ所の置換で相互に変替可能なら、これらは進化的安定性を保持した真の蛋白質構造と言える。

実際には $5 \times 10^{14}$ の配列・構造空間全ての悉皆探索は不必要。たとえば図1の配列・構造は蛋白質的構造だが、これを生成するアルゴリズムは単純である。まず構造を1つ固定(格子を結ぶと1つのポリマーができる)し、その上で黒と白のモノマーをランダムに交換しエネルギーの低い構造をモンテカルロ探索して得られたものである。ある立体構造に対応した最適配列を求めるこの方法は進化に対応すると主張された(selected heteropolymer)。<sup>10)</sup>これは進化も悉皆探索ではなく、folding funnelと同じ急速降下であることを物語っている。

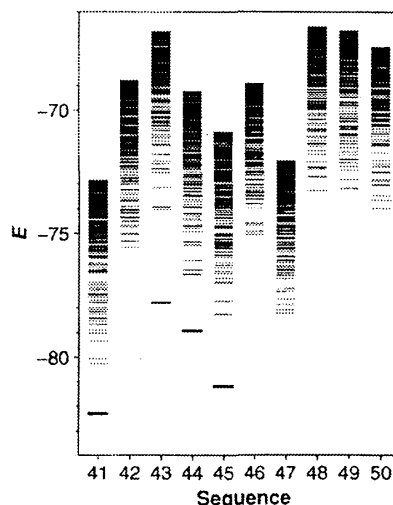


図2

図2：異種高分子の各配列に対応する構造アンサンブルのエネルギーダイヤグラム<sup>12)</sup>。図1のような安定構造が定まったら配列を固定したまま多数のコンパクト構造を発生させ、それら全ての構造に対するエネルギーをダイヤグラムとして表示。横軸は異なる配列に対応する。

すなわち蛋白質の速い進化も、速い構造の巻き戻りも、配列・構造空間で見たエネルギー曲面が漏斗的であれば、ランダムな探索でも極めて短時間の内に安定構造に到達できる。またこのことが最初に揚げた i) - iii) の性質を説明する。

## 2. 分子論 II-分子刷り込み

次に田中の提案した分子刷り込みで上記の蛋白質構造の本性を説明しよう。<sup>14-16)</sup> 分子刷り込みの重要性は配列と構造という二重の拘束をデカップルした所にある。

図 3 に格子モデルに適用したときの分子刷り込み概念を示した。まず 2 種のモノマー (黒とグレー) を半々用意し (組成)、それらを格子点に置く。ただしこの段階でモノマー間には共有結合がなく、まわりのモノマーとの全方位的相互作用を行う。このモノマー溶液状態に対し、次に格子上のモノマーをランダムに次々に交替し全相互作用エネルギーが最低になるまでモンテカルロ探索を行う (図 3a)。モノマー間の相対配置が定まったら次に構造 (ポリマー化、すなわち 1 つのコンパクト構造に対応して隣接モノマー間を共有結合で結ぶ) を導入し (図 3b)、その構造に従ってモノマー同士を結合し異種高分子を完成する (図 3c)。Shakhnovich の示した進化的選択<sup>10)</sup> に比べ、分子刷り込みは化学進化で起こり得たであろう蛋白質的高分子の創出を表現していると考えられる。驚くべきことにこうして得られたユニークな配列・構造は、配列を固定して得られる可能な全ての構造の中でほとんど最安定構造であることが多い。すなわち重要なのは構造ではなく、モノマー組成とモノマー間相互作用で作られる最安定配置ということになる。田中の発見の意味について 2 つの点を指摘したい。

1 つ目は配列と構造のデカップリングについてである。田中の結果は我々の常識、特異的配列⇔特異的構造を破るものである。この 1 対 1 対応のうち特異的配列→特異的構造は私たちが生物的自然の中に発見した驚くべき原理 (アンフィンゼ

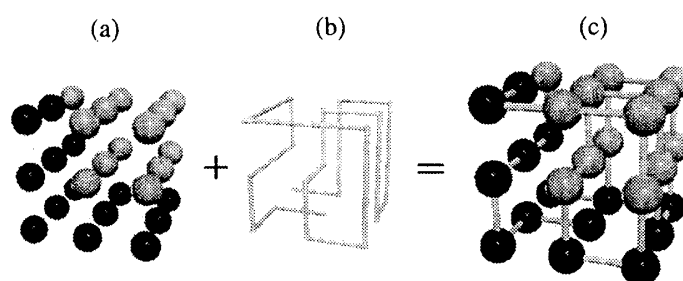


図 3

図 3: 分子刷り込みによる蛋白質フォールドの生成<sup>16)</sup>

- (a)  $3 \times 3 \times 3$  の格子グリッド上に 2 種のモノマー (黒とグレー) を半々を並べたとき、モノマー reshuffling の後に落ち着いた最安定 (エネルギー) 配置
- (b) コンパクト構造を 1 つ選ぶ
- (c) 最安定配置を 1 つのコンパクト構造に当てはめて得られる最安定構造。これが蛋白質フォールドの候補となる。

1 つ目は配列と構造のデカップリングについてである。田中の結果は我々の常識、特異的配列⇔特異的構造を破るものである。この 1 対 1 対応のうち特異的配列→特異的構造は私たちが生物的自然の中に発見した驚くべき原理 (アンフィンゼ

ン・ドグマ)であるが、逆の流れ、特異的構造→特異的配列は証明されていない。常識的に可逆であろうと考えていただけである。田中の結果は、特異的構造に対応する多くの特異的配列がありうることを示唆している。これは最近の構造生物学の進展により証明されつつあるように思う。すなわち異なる配列の構造収斂である。

2つ目はモノマー組成が重要ということである。これは30年以上前に提出された Tanford モデルの分子論的正当化を思わせる。Tanford モデルでは変性の自由エネルギーそのものではなく、水溶液系(中性、低塩強度)にたとえば酸やアルコールなどの変性剤を加えたときの自由エネルギー変化を求める。すなわち水溶液系 I の変性自由エネルギー  $\Delta G_I^{\text{DN}}$  と、変性剤溶液系 II の変性自由エネルギー  $\Delta G_{II}^{\text{DN}}$  の両者の差、 $\delta\Delta G^{\text{DN}} = \Delta G_{II}^{\text{DN}} - \Delta G_I^{\text{DN}}$ 、を求める問題設定を行った。

すると変性の自由エネルギー変化が次のように求まる。<sup>17, 18)</sup>

$$\delta\Delta G^{\text{DN}} = \Delta G_{II}^{\text{D}} - \Delta G_{II}^{\text{N}} = \sum_{i=1}^n (a_i^{\text{D}} - a_i^{\text{N}}) n_i \Delta g_{ir} \quad (\text{II-1})$$

$i$  は主鎖および  $n$  ( $=8$ ) 種の疎水性アミノ酸側鎖に対応し、 $a_i^{\text{N}}$ 、 $a_i^{\text{D}}$  は二つの状態のアミノ酸の平均露出度、 $n_i$  はアミノ酸  $i$  の残基総数、 $\Delta g_{ir}$  は溶解度から求まるアミノ酸  $i$  の移相エネルギーである。この単純な要素還元アプローチから驚くほど多くのことが予言できることがわかっている。しかもこの場合、アミノ酸組成以上の個別知識を用いていない。これは田中の分子刷り込みの実証例と思われる。

## § II の文献

1. Anfinsen, C. B. (1973) *Science* **81**, 223-230.
2. Levinthal, C. (1968) *J. Chem. Phys.* **65**, 44-45.
3. Bryngelson, J. D. and Wolynes, P. G. (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **84**, 7524-7528.
4. Shakhnovich, E. I. and Gutin, A. (1989) *Biophys. Chem.* **34**, 187-199.
5. Shakhnovich, E. I. and Gutin, A. (1993) *Protein Enginr.* **6**, 793-800.
6. Onuchic, J. N., Wolynes, P. G., Luthey-Shulten, Z. and Socci, N. D. (1995) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **92**, 3626-3630.
7. Wolynes, P. G., Onuchic, J. N. and Thirumalai, D. (1995) *Science* **267**, 1619-1620.
8. 高田彰二 (2000) 生物物理 **40**, 20-24.
9. Shakhnovich, E. I. and Gutin, A. (1990) *J. Chem. Phys.* **93**, 5967-5971.
10. Shakhnovich, E. I. and Gutin, A. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **90**,

7195-7199.

11. Shakhnovich, E. I. (1994) *Phys. Rev. Lett.* **72**, 3907-3910.
12. Sali, A. and Shakhnovich, E. and Karplus, M. (1994) *Nature* **369**, 248-251.
13. Taketomi, H., Ueda, Y. and Go, N. (1975) *Int. J. Peptide Protein Res.* **7**, 445-459.
14. Pande, V. S. Grosberg, A. Y. and Tanaka, T. (1994) *J. Chem. Phys.* **101**, 8246-8257.
15. Pande, V. S. Grosberg, A. Y. and Tanaka, T. (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **91**, 12976-12979.
16. Pande, V. S. Grosberg, A. Y. and Tanaka, T. (1995) *Macromolecules* **28**, 2218-2227.
17. Tanford, C. (1968) *Adv. Protein Chem.* **23**, 121-282.
18. Tanford, C. (1969) *Adv. Protein Chem.* **24**, 1-95.

### § III. 生理機能の熱力学原理\*2

#### 1. 蛋白質変性から生理作用へ

化学熱力学的に見ると酸や変性剤による蛋白質変性（構造変化）は、結局、イオンや変性剤が何らかの形で蛋白質と相互作用し、天然状態と変性状態の存在比（濃度比）を変える現象である。変性の場合、変性剤が60%とか6Mとかの高濃度であるため、水と同じような様な環境、という印象を持つが、実際は変性剤分子が、蛋白質表面と弱い結合を作っていると考えられる。一方薬理作用のような生理現象では、薬（アゴニスト、アンタゴニスト）の濃度は1Mの百万分の1（ $1\mu\text{M}$ ）以下であることが多い。この場合には、明確な部位特異的結合が行われている。そして薬の生理作用はほとんど、特異的リガンド結合に伴う蛋白質の構造変化としてその作用が説明できる。するとこの2つの現象は、リガンドの結合に伴う蛋白質構造変化、という共通の分子像で記述できることになる。これを模式的に描いたのが図4である。

---

\*2 § III の1-3は永山國昭、「生命と物質－生物物理学入門」、（東大出版 1999）第6章1節“機能の移相エネルギー表現”より抜粋。



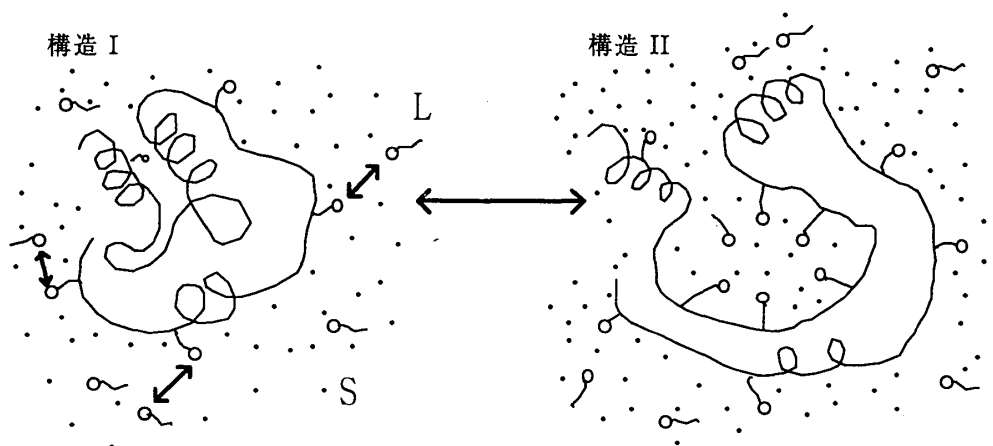
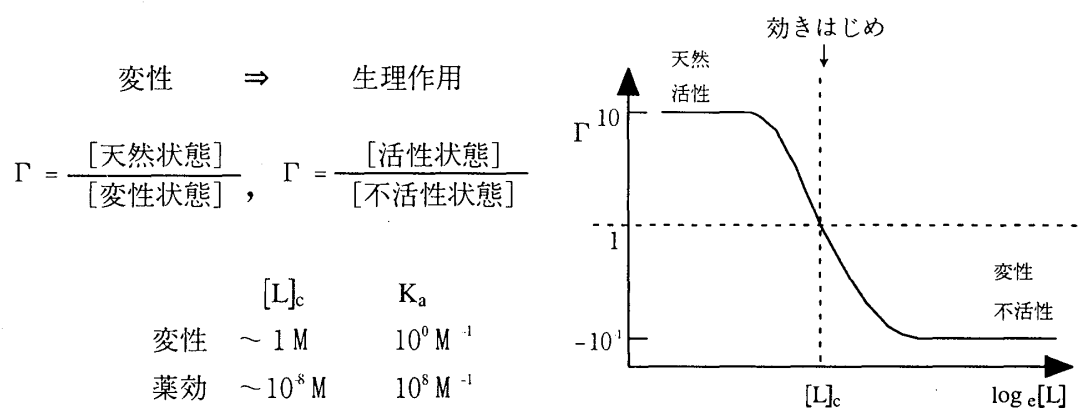


図4 リガンド結合に伴う蛋白質構造変化（変性、薬理作用）

図5 機能で見たときのリガンド濃度による状態変化 ( $\Gamma$ )（変性、生理作用）

従来は、蛋白質の変性と薬理作用が、同一の土俵で論じられることはなかった。変性は物理化学の対象、薬理作用は生理学の対象という分野の壁があった。しかし、両者は量的な差で質的には同じ現象だ。単に加える薬剤の濃度に百万倍近い差があること、そして構造変化の大きさに差があるだけである。ここで何が重要かという、環境変化に応じて、明確ないくつかの安定構造のみを許す、という蛋白質の特性（構造安定性）である。変性現象では、これを2状態転移で表現した。だから、生理現象が活性状態、不活性状態のような明確な状態で記述されるなら、変性現象に適用された熱力学的扱いが、生理作用に適用されてもおかしくない。そのことを図5を使って、さらに直感的に示そう。

変性でも生理作用でも、現象自体は結局2つの蛋白質状態の存在比（質量作用比 $\Gamma$ ）で表現される。変性では天然状態と変性状態、生理作用の場合は活性状態、不活性状態。状態の意味する中味は様々であろう。チャネルなら開と閉の状態に、ヘモグロビン（これは4節で詳述）ならR (relaxed) 状態とT

(tensile) 状態などである。大事なことは、こうした明確な状態(構造)を生むのが蛋白質固有の特性だということである。変性現象では変性中点 ( $\Gamma = 1$ )、薬理作用は薬効が現れる点 ( $\Gamma = 1$ ) が現象のはっきり見える所である。両者共に  $\Gamma = 1$  だが、対応するリガンドの濃度は、たとえば図5に示すように、8ケタも異なる。しかし両者とも、濃度の対数プロットをすれば、同じようなのかたちの転移を示すにちがいない(協同性指数  $n=1$  の場合)。結局リガンドの濃度差は、リガンドの会合定数(平衡定数)  $K_a (=1/K_d)$  の差を反映している。

ところで薬理作用についてはアゴニスト、アンタゴニストに対する会合定数が昔から使われている。会合定数は会合の(標準)自由エネルギー(平衡エネルギー)で表現される。しかし本節ではこうした常識的な扱いではなく、蛋白質自体の状態変化にスポットライトをあて、移相エネルギー(ここでいう移相エネルギーは、蛋白質の状態を固定してリガンド濃度のみ変えたときの自由エネルギー変化である。それはまたそれぞれの状態でのリガンドとの相互作用を反映している。)表現を用いる。生理現象をリガンドの濃度範囲を限定せずに、たとえば 50M (モル/リットル) から  $10^{-10}$ M まで、幅広い範囲で扱えるからである。では会合エネルギーと移相エネルギーとの関係はどうなっているか。通常の化学平衡の概念がどのように拡張されるのか。

## 2. 化学平衡から透析平衡へ

ここでリガンド結合に関し、平衡エネルギーと移相エネルギーの相互関係を調べよう。両者を結ぶ2つの平衡概念を図6に示した。 $K_a$ 、 $\Delta G^0$  は化学平衡の会合定数と標準自由エネルギー変化。そして  $K_{tr}$  と  $\Delta G_{tr}$  は透析平衡(リガンドLを通さない半透膜下での)での、平衡定数と移相エネルギーである。透析平衡を用いた移相エネルギーの説明を前節で行ったが、そこでは変性剤を明確にリガンドと意識せず、ただ相Iと相IIの環境を区別する媒質とみなした。ここではリガンドとして扱い、極めて小さい会合定数を表面に出して扱う。こうした扱いでは化学平衡との対応をつけるため、非結合状態 [P] と結合状態 [PL]

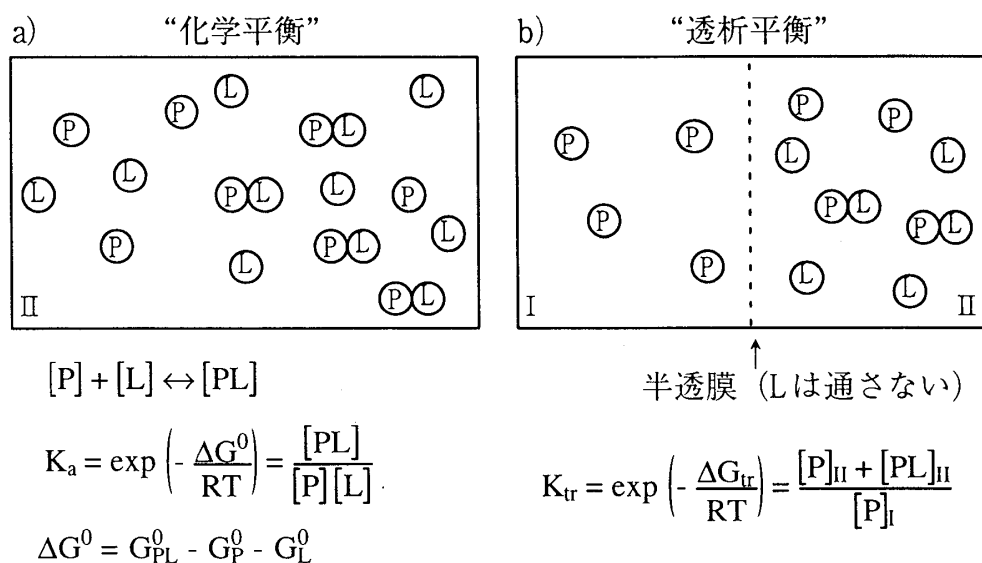


図6 化学平衡と透析平衡およびそれぞれの平衡定数とそれぞれの平衡自由エネルギー

の蛋白質を区別する。

図 6 からただちに次の式がでる。またこの式をもとに $\Delta G^0$ と $\Delta G_{tr}$ に関係付けられる。

$$K_{tr} = 1 + K_a[L], \quad \Delta G_{tr} = -RT \log_e (1 + K_a[L]) \quad (\text{III-1})$$

次にこの量が生理作用で、どう用いられるか見て見よう。

### 3. 生理作用と移相エネルギー

図 7 に示すように、リガンド結合に伴う生理作用は、リガンドの濃度に依存した蛋白質（受容体、チャネルなど）の活性状態（濃度  $[P_a]$ ）、非活性状態（濃度  $[P_i]$ ）の割合の変化を意味する。求めたいのは、リガンド濃度 $[L]$ と活性度 $Q = [P_a]/[P_i]$ の関係である。 $Q$ は質量作用比 $\Gamma$ と同じものだが、生理作用を強調するため、新しい記号を用いることとした。ここで、リガンドのあるなしで活性度 $Q$ がどう変わるのかを調べよう。

$$\frac{[P_a]}{[P_i]} = Q_I, \quad \frac{[P_a L] + [P_a]}{[P_i L] + [P_i]} = Q_{II} \quad (\text{III-2})$$

まず活性度 $Q$ の変化、すなわちリガンドのある場合の $Q_{II}$ と、ない場合 $Q_I$ の比を移相エネルギーで表現しよう。 $K_{tr}^a$ 、 $K_{tr}^i$ を活性状態（a）と不活性状態（i）それぞれのリガンド $L$ の透析平衡定数とする。すると $Q_{II}$ と $Q_I$ の関係は次式となる。

$$\begin{aligned} Q_{II} &= \frac{[P_a L]_{II} + [P_a]_{II}}{[P_i L]_{II} + [P_i]_{II}} = \frac{[P_a L]_{II} + [P_a]_{II}}{[P_a]_I} \cdot \frac{[P_i]_I + [P_a]_I}{[P_i L]_{II} + [P_i]_{II}} \cdot \frac{[P_a]_I}{[P_i]_I} \\ &= \frac{K_{tr}^a}{K_{tr}^i} Q_I = \exp\left(-\frac{\Delta G_{tr}^a - \Delta G_{tr}^i}{RT}\right) Q_I \end{aligned} \quad (\text{III-3})$$

すなわち、リガンド濃度が0からある濃度に変ったとき、 $Q$ の変化は、2つの状態（活性、不活性）の移相エネルギーの差で表現される。

$$RT \log_e \frac{Q_{II}}{Q_I} = \Delta G_{tr}^a - \Delta G_{tr}^i = -\delta \Delta G^{ai} \quad (\text{III-4})$$

(III-4) 式は § II に示した変性の自由エネルギーの移相に伴う変化の表式 (II-1) と、完全に対応するものである。すなわち $\delta \Delta G_{tr}$ がわかりさえすれば、そのリガンド濃度に対し、生理作用がどう変ったかが、活性度の変化 ( $Q_{II}/$

$Q_I$ ) として予言できる。逆に  $Q_{II}/Q_I$  がわかれば、 $\delta\Delta G^{ai}$  がわかり、分子機構が

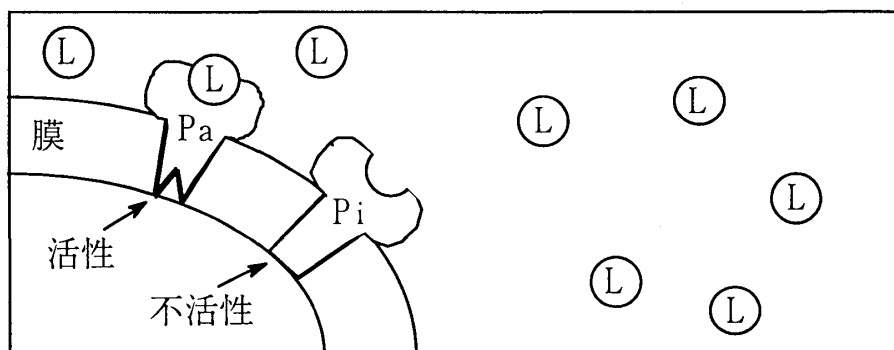


図7 チャンネルや受容体のリガンド結合に伴う生理作用

推測される。次に (III-4) 式の定式化を用いて実際の生理作用の解析を行おう。

#### 4. ヘモグロビンのアロステリック調節<sup>\*3</sup>

アロステリック調節は、種々の蛋白質に見られる共通の機能調節機構であるが、蛋白質機械特有の不思議さを持っている。すなわち活性部分からはるか離れた遠位（アロステリックサイト）の蛋白質表面への調節分子（リガンド）の結合が機能に効くというものである。確かにリガンドと活性部位もしくは基質とのあいだに直接の相互作用がなくても機能調節（活性上昇、低下など）が働くことは一見神秘的である。しかしこれは構造変化を考慮した蛋白質状態へのリガンド結合エネルギー考えれば説明可能である。アロステリック調節が最初に見つかったヘモグロビンについて具体的に説明しよう。

ヘモグロビンは酸素運搬が機能だが、酸素の受渡し先のみオグロビンと比べ酸素吸着力に図8のような差異を持つ。生理学的にこれは極めて合理的である。酸素分圧の高い（100Torr、1Torr=10<sup>-3</sup> Hg）肺でヘモグロビンに吸着された酸素は、たとえば末端組織の筋肉へ血液で運ばれ、そこでミオグロ

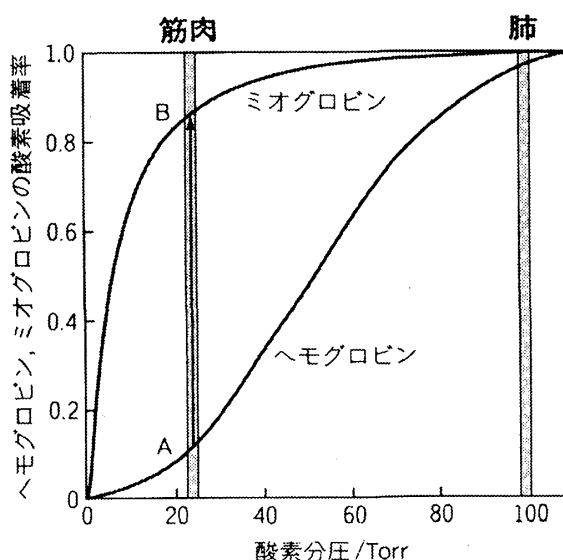


図8 ヘモグロビン、ミオグロビンの酸素吸着曲線

水中の酸素量（水に溶けている酸素濃度を平衡にある気体酸素の分圧で評価）の変化に伴い、酸素吸着の割合が変化する。ミオグロビンに比べヘモグロビンの吸着はS字型曲線が特徴である。

\*3 §IIIの4は永山國昭、「水と生命－熱力学より生理学へ」、共立出版（2000）の序章より抜粋。

ビンに酸素を渡す。その際低くなった酸素分圧 ( $-20\text{Torr}$ ) に対し、ミオグロビンとヘモグロビンで吸着量に差が生じ、その差の分だけヘモグロビンからミオグロビンに酸素が渡される (図中 A から B への矢印) のである。こうした合理的な働きは図に見る通り、2 つのグロビンの酸素吸着能力の差に負う所が大きい。すなわちミオグロビンの飽和型吸着曲線とヘモグロビンの S 字型 (シグモイド) 曲線の差である。この吸着曲線の顕著な差はヘモグロビン (4 量体) の 4 個の酸素吸着部位とミオグロビン (1 量体) の 1 個の酸素吸着部位の個数の差から生まれる。ただし吸着部位が独立な場合、ヘモグロビンといえどもミオグロビンと同じ飽和型曲線となる。従って Perutz をはじめ構造生物学者の多くが酸素吸着部位間の直接の相互作用、云わゆるヘム-ヘム相互作用を探そうと過去 50 年近い努力を重ねてきた。<sup>1)</sup> しかし直接相互作用は見出されていない。遠位にある酸素間に直接の相互作用がなくても酸素吸着は S 字型曲線となる。

この現象の説明として蛋白質の構造変化を前面に出すアロステリックモデルが 2 つ提案されている。1 つは MWC (Monod-Wyman-Changeux) モデル、<sup>2)</sup> もう 1 つは KNF (Koshland-Nemethy-Filmer) モデルである。<sup>3)</sup> 両者は全く対立するモデルではなく、ある意味で複雑な調節機構の異なる断面を典型的に表している。次に MWC モデルの上に立ち、現象定量表現を試み、更に一般に溶媒との相互作用を考えてみよう。

T 状態と R 状態の構造的な差異は 4 次構造 (サブユニット間結合状態) における差である。R 状態の方がサブユニット間が離れておりユニットの間に水が入り込みやすい。X 線の結晶解析から溶媒への露出度の差は水分子約 60 個分の表面積の差 ( $700\text{\AA}^2$ ) だと言われている。<sup>4)</sup> 変性現象で言えば T 状態は天然のコンパクト構造 (N)、R 状態は変性したルースな構造 (D) と対応する。酸素がないときは当然コンパクトな結合エネルギーの高い T 状態が安定である。しかし酸素があるとその吸着エネルギーは R 状態の方が高く、R 状態を有利にする。酸素は従って T 状態 ( $-N$ ) から R 状態 ( $-D$ ) を導く変性剤のようなものである (図 5 参照)。§ II の (II-1) 式で示したように変性剤の効果は  $\Delta g_i$  移相という溶媒和 (移相) エネルギーでパラメータ化されるが、この量はまた変性剤の吸着エネルギーと直接関係を持っていた (図 6、式 (III-1) 参照)。溶媒和というのは  $\text{O}_2$  と水とを連続的に塗りつぶしたとらえ方、吸着というのは  $\text{O}_2$  を水と区別してとらえた分子の見方であるがその両者は合理的に変換可能である。

そこでこうした酸素吸着の平衡を第 3 の物質がどう変えるかを見て見よう。特に変性剤や安定化剤を入れると吸着曲線がどう変わるか。T と R では露出表面積に差があるので、当然溶媒和エネルギーが変わればその平衡 (存在比) がずれる。事実実験的に図 9a のような結果が得られている。安定化剤を入れると

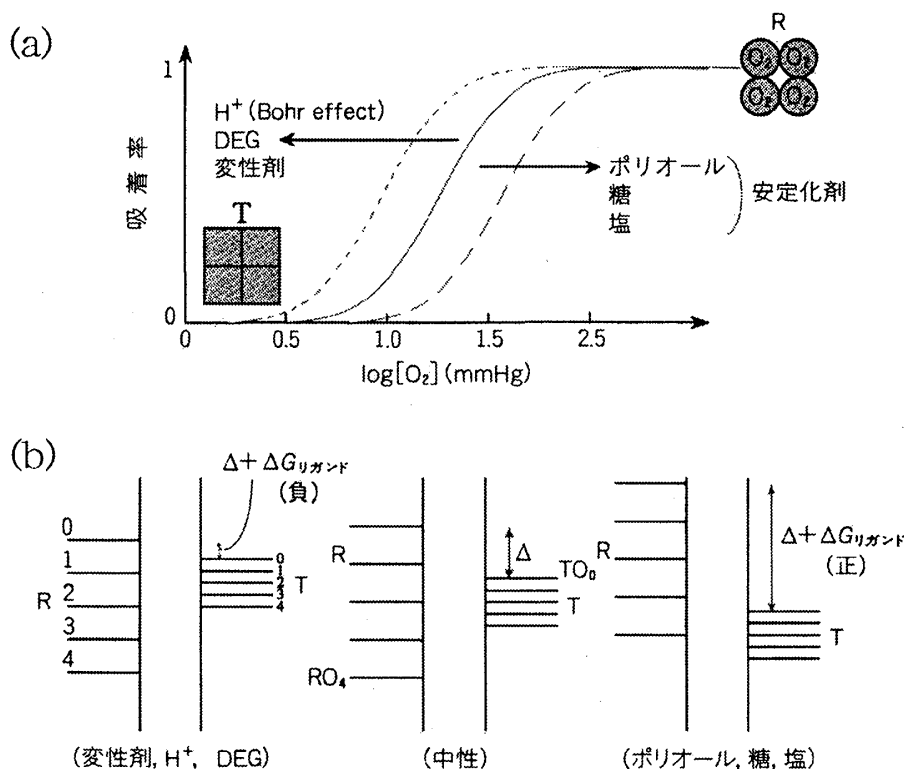


図9 ヘモグロビンのアロステリック調節

- a: 第3物質による吸着曲線の制御。変性剤や  $H^+$  イオンがあると平衡は R 状態側にずれ、吸着曲線は左へシフト、安定化剤があると平衡は T 状態にずれ曲線は右へシフトする。
- b: アロステリック調節のエネルギーダイアグラム表現。R 状態、T 状態への酸素吸着に伴うエネルギーレベル変化を中性、変性剤存在した、安定化剤存在下で比較した。

吸着曲線が右方へ、変性剤を入ると左方へずれる。<sup>5)</sup> これは § III で述べた考え方をいれれば、変性剤存在下では露出面積の大きな R 状態が作られやすく、安定化剤存在下では露出面積の小さな T 状態が作られやすいと読み替えられる。こうして第3の物質が酸素吸着部位から充分遠い所にあり、全く直接的相互作用がなくても、R と T の存在比を変える能力さえあれば、あたかも直接吸着平衡を変えるようにみえるのである。これがアロステリック（遠位）調節の本質である。ポイントは蛋白質の少数の安定構造の存在とその間の熱力学的選択（調節）ということになる。R 状態はサブユニット間のすき間が大きいので、サブユニット間にリガンド（ $H^+$  や DEG）の強い結合部位があるところしたりリガンド存在下では変性剤と同じように R 状態を有利に導く（図9参照）。

自由エネルギーレベルで表現すると上に書かれた文章は全て図9bのように定量表現される。図9bの真中は中性条件のときの酸素吸着状態、 $RO_0 - RO_4$ 、 $TO_0 - TO_4$  の自由エネルギーが書いてある。酵素吸着なしでは  $TO_0$  が安定だが、

酵素が4個つくと  $RO_4$  が安定となるのが見てとれる。安定化剤、変性剤の存在はこの両者の相対関係を変える。変性剤の場合  $TO_0 - TO_4$  全体が相対的に上方へ移動するため R 状態全体が安定化される。エネルギー移動量は変性剤の溶媒和エネルギー差 ( $\Delta G_{\text{リガンド}} = G_{\text{リガンド}}^R - G_{\text{リガンド}}^T < 0$ ) が決める。一方安定化剤があると  $\Delta G_{\text{リガンド}}$  は正となり  $TO_0 - TO_4$  が相対的に上方へずれる。こうして T 状態全体が安定化される。このエネルギーダイヤグラムが、ヘモグロビンのアロステリック調節の全てを表現している。

### § III の文献

- 1) Perutz, M. F., "Mechanism of cooperativity and allosteric regulation in proteins", *Quart. Rev. Biophys.*, 22, 139-256 (1989).
- 2) Monod, J., Wyman, J. et al., "On the nature of allosteric transitions: a plausible model", *J. Mol. Biol.* 12, 88-118 (1965).
- 3) Koshland, D. E., Nemethy, G. et al., "Comparison of binding data and theoretical models in proteins containing subunits", *Biochemistry*, 5, 365-385 (1966).
- 4) Lesk, A. M., Janin, J. et al., "Haemoglobin: The structure buried between the  $\alpha_1\beta_1$  and  $\alpha_2\beta_2$  dimers in the deoxy and oxy structures", *J. Mol. Biol.*, 183, 267-270 (1985).
- 5) Colombo, M. F., Rau, D. C. et al., "Protein solvation in allosteric regulation: a water effect on hemoglobin", *Science*, 256, 655-659 (1992).

### § IV 酵素作用と ATP 共役\*3

分子機械の更に進んだ例として ATP 共役の酵素作用（筋肉分子ミオシンもその1つ）を見てみよう。まず単純な酵素から話を始める。

#### 1. 酵素反応の自由エネルギー表現

触媒である酵素の働きは、他の物質（基質）の反応の介添で、反応の平衡を変えずに、ただ反応速度を速める役割をする。以下、反応の記述を反応速度論で行う。速度論の利点は反応が一方的に進む非平衡状態や定常状態を記述できることである。反応式は従って次のようになる。



酵素 E は反応によって消費も生成もされず、濃度は一定である。反応式から直

---

\*3 § IV は永山國昭、「生命と物質－生物物理学入門」、（東大出版、1999）の第6章3節“酵素作用の移相エネルギー表現”より抜粋。

ちに次の速度式が導かれる。

$$v = \frac{d[P]}{dt} = -\frac{d[S]}{dt} = k_0^{\text{ap}}[E][S] \quad (\text{IV-2})$$

(IV) 式は一見、反応速度が基質濃度[S]に比例しているように見えるが、 $k_0^{\text{ap}}$ は見かけの速度で、Sの濃度に依存するのでそうはならない。

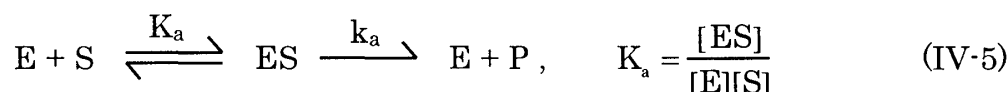
SがEより過剰のとき、反応速度はある定常の値に達するが、その反応速度をその濃度[S]の速度、 $v$ と考える。すると[S]と $v$ の関係は、 $v=0$ から立ち上がる、飽和型曲線となる。飽和時の速度を $v_{\text{max}}=V$ とすると、定常速度 $v$ はSに対し以下のように書ける。

$$v = V \frac{[S]}{a + [S]}, \quad a, V \text{ は定数} \quad (\text{IV-3})$$

(IV-2) 式を見ると $v$ はまた、酵素濃度[E]にも比例するので結局次式となる。

$$v = \frac{\beta[E][S]}{a + [S]} \quad (\text{IV-4})$$

この実験結果を満たす反応機構が、いわゆる Michaelis-Menten 反応で (IV-5) 式のように表現され、酵素反応の基本となった。<sup>1)</sup>



ES 複合体形成が、E+P の生成反応より充分速い (迅速平衡の仮定) として上式を解くと (生化学の教科書では通常、解離定数≡Michaelis-Menten 定数、

$$K_m = K_a^{-1} = \frac{[E][S]}{[ES]} \text{ を用いていることに注意)}$$

$$\left. \begin{aligned} [E] &= \frac{[E]_0}{1 + K_a[S]}, \quad [ES] = \frac{K_a[E]_0[S]}{1 + K_a[S]} \\ v &= k_0[ES] = k_0 K_a[E][S] = \frac{k_0 K_a[E]_0}{1 + K_a[S]} [S] \end{aligned} \right\} \quad (\text{IV-6})$$

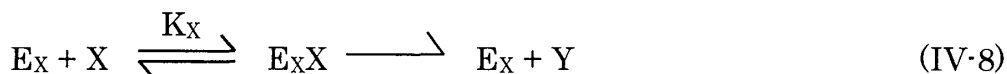
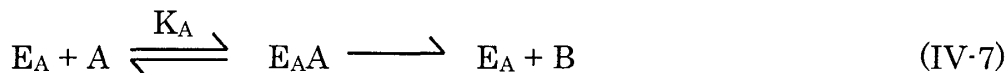
となる。 $[E]_0$ はEとESの両者の濃度の和(全濃度)。 $[S]$ はフリーな状態の基質濃度。(IV-4)と(IV-6)を比較すると $\alpha = K_a^{-1}$ ,  $\beta = k_0$ とおけば両者は確かに同じ型式となる。一般に $[S] \gg [E]$ なので $[S]$ は仕込みの基質濃度と同じとし



てよい。

## 2. ATP 共役酵素反応とアロステリズム

両方が同じ水溶液に混合している 2 つの酵素作用を考えよう。



この 2 つの反応は、もし  $(E_A, A)$   $(E_X, X)$  の間に少しでも相互作用が生まれれば、移相エネルギー的に考え、たとえば  $(E_A, A)$  にとり  $E_X, X$  はリガンドと考えられるので § III で述べたように酵素反応はそれぞれ影響を受ける。もし  $E_A$  と  $E_X$  の間に相互作用がなく、 $E_A$  と  $X$ 、 $E_X$  と  $A$  の間にのみ相互作用があるなら、それは § III の議論のワク組で扱える。しかし  $E_A$  と  $E_X$  の間に相互作用があるなら、新しい事態が生まれる。次の 4 つの平衡定数の大小で、酵素作用変化の様々なケースが生まれるだろう。

$$K_{\text{共}}^{C_E} = \frac{[E_A E_X]}{[E_A][E_X]}, \quad K_{\text{共}}^{C_E} = \frac{[E_A A E_X]}{[E_A A][E_X]}$$

$$K_{\text{共}}^{C_X} = \frac{[E_A E_X X]}{[E_A][E_X X]}, \quad K_{\text{共}}^{C_A C_X} = \frac{[E_A A E_X X]}{[E_A A][E_X X]} \quad (\text{IV-9})$$

たとえば、 $K_{\text{共}}^{C_E} > K_{\text{共}}^{C_A}$ 、 $K_{\text{共}}^{C_E} > K_{\text{共}}^{C_X}$  なら、 $E_X$  は  $E_A$  反応には阻害的、 $E_A$  は  $E_X$  反応には活性的に働く。問題は  $K_{\text{共}}^{C_A C_X}$  という平衡定数の存在である。この定数が、他のものより相対的に小さいときには、特別なことは起らない。しかし相対的に大きいとき、すなわち  $E_A A E_X X$  という複合体の形成が特に有利なとき、 $A \rightarrow B$  と  $X \rightarrow Y$  の生成反応は、複合酵素  $E_A E_X$  を通じて共役する。共役するとは、お互いの存在が両者の生成に有利に働くことをさす。4 つの平衡定数の大小により、共役反応は表 1 のように分類されよう。

ある特別な化合物が、正の共役反応の相手としていつも選ばれれば、その物質は生体の中で特別な位置を占めるに違いない。そして、実際こうして選ばれた化合物が、3 リン酸化核酸 (NTP) である。NTP (ATP または GTP)  $\rightarrow$  NDP (ADP または GDP) +  $P_i$  反応が、 $E_{\text{NTP}} E_X$  という複合酵素において NTP 共役反応となる。この議論のように、NTP 共役酵素は、本来解離可能な複合体でもよい。しかし、共役が有利な現象であるとわかると、恒常的複合体、すなわち、1 個の酵素となって働く蛋白質が進化的に作られ、それが一般的になる。以下 ATP 共役酵素を例に話を進めよう。

表1 酵素間相互作用と共役酵素反応の形式

平衡定数の条件	共役形式
$K_{\text{共}}^{\text{CACX}} > K_{\text{共}}^{\text{CE}}$	正の共役反応 (お互いが活性化剤)
$K_{\text{共}}^{\text{CACX}} < K_{\text{共}}^{\text{CE}}$	負の共役反応 (お互いが阻害剤)
$K_{\text{共}}^{\text{CA}}, K_{\text{共}}^{\text{CX}} > K_{\text{共}}^{\text{CE}} \sim K_{\text{共}}^{\text{CACX}}$	共役なしの相互活性化
$K_{\text{共}}^{\text{CE}} > K_{\text{共}}^{\text{CA}}, K_{\text{共}}^{\text{CX}} \sim K_{\text{共}}^{\text{CACX}}$	共役なしの相互不活性化
$K_{\text{共}}^{\text{CE}} > K_{\text{共}}^{\text{CA}}, K_{\text{共}}^{\text{CX}} > K_{\text{共}}^{\text{CE}}$	$E_A$ は阻害剤、 $E_X$ は活性化剤
$K_{\text{共}}^{\text{CE}} > K_{\text{共}}^{\text{CX}}, K_{\text{共}}^{\text{CA}} > K_{\text{共}}^{\text{CE}}$	$E_A$ は活性化剤、 $E_X$ は阻害剤

ATP 共役反応の特徴は、ATP の加水分解エネルギーを生体系の非平衡性の維持に使えることである。具体的には、 $S \rightarrow P$  生成反応(上記の  $A \rightarrow B$  を  $S \rightarrow P$  に、 $X \rightarrow Y$  を ATP 分解に対応させよう)において、 $S$  と  $P$  の濃度を平衡濃度からずらすように、ATP 分解が使われる。この節の最初に、酵素は  $S$  と  $P$  の平衡をかえない、と言ったが、ATP 共役酵素のような、能動的な酵素では、反応速度だけでなく、平衡を変える。すなわち反応は平衡状態(非平衡状態も)をずらす働きを持つ。

これ以降の議論は局所平衡論、すなわち分子レベルの微視的議論と巨視的非平衡論、すなわち全系の濃度を考慮した熱力学議論を併用して行おう。こうすることで、非平衡過程が、これまでの熱力学の延長で解析でき、さらに標準自由エネルギーと(部分モル)自由エネルギーの使いわけが明確になる。

共役反応は一般に図 10a のように図示される。これを通常の標準自由エネルギーで表現したのが図 10b である。しかしこれでは定量的議論ができない。ATP の分解のエネルギーが、熱力学的に見てどのように  $P$  と  $S$  の非平衡化に使われるか、定量的に議論しよう。

図 10b のエネルギーダイヤグラムは標準(生成)自由エネルギーを用いて、反応素過程を局所的または微視的に眺めている。それは、もし反応が ADP と  $P$  の生成に進めば  $|\Delta G_{\text{ADP}}^0|$  が失われ、 $|\Delta G_P^0|$  が獲得されること。 $|\Delta G_{\text{ADP}}^0 - \Delta G_P^0|$  が熱になることを意味し、反応が逆に進めば  $|\Delta G_P^0|$  が失われ  $|\Delta G_{\text{ADP}}^0|$  が獲得されること。 $|\Delta G_{\text{ADP}}^0 - \Delta G_P^0|$  が周りの熱浴から流れ込むことを意味する。平衡状態では  $P$  の生成、消滅は同等に起り、巨視的には何の変化も生まない。

図 10c は反応の一方的進み、非平衡過程の濃度を考慮した部分モル自由エネルギー表現である。

$$\Delta G_{\text{ADP}} = \Delta G_{\text{ADP}}^0 + RT \log_e \frac{[\text{ADP}][\text{Pi}]}{[\text{ATP}]}, \quad \Delta G_{\text{ADP}}^0 = G_{\text{ADP}}^0 - G_{\text{ATP}}^0 \quad (\text{IV-10})$$

$$\Delta G_P = \Delta G_P^0 + RT \log_e \frac{[P]}{[S]}, \quad \Delta G_P^0 = G_P^0 - G_S^0 \quad (\text{IV-11})$$

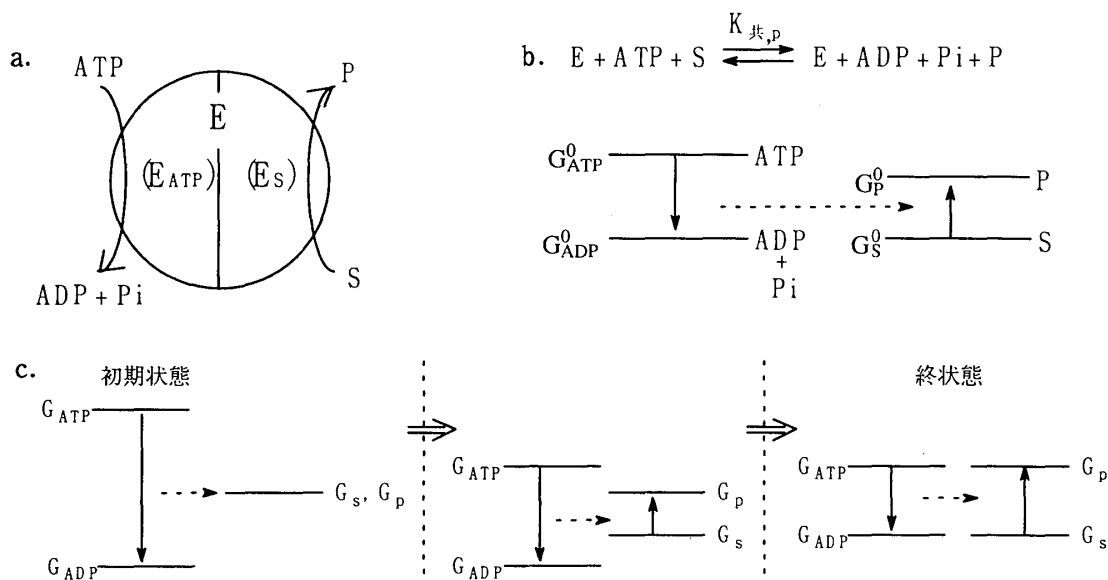


図 10 ATP 共役酵素反応モデル

- 1) 共役酵素反応の原始的モデル。
- 2) 局所平衡論的に見た反応式と自由エネルギーダイヤグラム。 $G_{ATP}^0$  等は標準（生成自由エネルギー）。
- 3) 非平衡論的に見た反応過程の（部分モル）自由エネルギー（いわゆる自由エネルギー）ダイヤグラム。

$\Delta G_{ADP}^0$  は約  $-30 \text{ kJ/mol}$  である。ATP と ADP 濃度が平衡にあるとき ( $[ADP] \gg [ATP]$ )、 $\Delta G_{ADP} = 0$  である。 $[ATP] \gg [ADP]$  になると、 $\Delta G_{ATP}$  は大きな負の値を持ち（表 2 参照）、ATP 共役の駆動力となる（図 10c 初期状態）。生体中で、 $\Delta G_{ATP}$  は、約  $-50 \text{ kJ/mol}$  という大きな値に保持されている。一般に、 $\Delta G_P = 0$ （平衡状態）、 $\Delta G_{ADP} > 0$ （非平衡状態）が ATP 共役の出発点であり（初期状態）、最終的に  $\Delta G_P > 0$ （非平衡状態）が実現する（終状態）。

生理機能の移相エネルギー表現では、 $[P]/[S]$  という質量作用比  $Q_P$  が問題となる。すなわち ATP 共役により、 $[P]/[S]$  がどう変化するかが問われる。§ III で用いた移相エネルギー表現を用いれば、ATP の存在で  $[P]/[S]$  がどう変化したかは、非平衡を記述する (IV-11) 式に図 10c 終状態の  $\Delta G_P$  を代入すればよい。ATP 共役のすぐれた点は化合物 (S, P) と化合物 (ATP, ADP) の間に直接の相互作用がなくても、このように質量作用比  $[P]/[S]$  が変り得ることである（アロステリズムの本質）。共役酵素 E が間接的に両者を結合し、結果的に S と P を非平衡へ持っていく。言い換えれば  $S \rightarrow P$  生成を駆動する。

表2 ATPがADPとPiに加水分解されるとき自由エネルギーの変化

観察される質量作用比 ( $\Gamma$ )	非平衡度 ( $\Gamma/K$ )	$\Delta G$ ( $\text{kJ mol}^{-1}$ )	$[ATP]/[ADP]$ ( $[Pi] = 10\text{mM}$ のとき)
$10^{10}$	$10^5$	28.5	$10^{-12}$
$10^7$	$10^2$	11.4	$10^{-9}$
$10^5$	1	0	$10^{-7}$
$10^3$	$10^{-2}$	-11.4	$10^{-5}$
10	$10^{-4}$	-22.8	$10^{-3}$
1	$10^{-5}$	-28.5	$10^{-2}$
0.1	$10^{-6}$	-34.2	$10^{-1}$
$10^{-3}$	$10^{-8}$	-45.6	10
$10^{-5}$	$10^{-10}$	-57	$10^3$

$$K = \frac{[ADP][Pi]}{[ATP]} = 10^5 \text{ M}$$

## § IV の文献

- 1) 中村隆雄、「酵素キネティクス」、学会出版センター (1993)
- 2) 関本 謙、「分子レベルのエネルギー変換と stochastic energetics」物性研究 (1997)

## § V 筋肉収縮の物理

ここでは過去の筋肉収縮モデルを比較検討し、物理的な検討を加える。比較対象は Huxley & Simmons モデル (tight-coupling lever-arm model) <sup>1)</sup>、Cooper モデル (loose-coupling 化学熱力学理論) <sup>2)</sup>、上野モデル (loose-coupling 運動反応理論) <sup>3)</sup> そして三井モデル (結合ポテンシャル力学理論) <sup>4)</sup> である。三井モデルについてはその詳細を三井氏本人から述べてもらう。

## § V の文献

- 1) Huxley, H. E. and Simmons, R. M., "Proposed mechanism of force generation in striated muscle", Nature 233, 533-538 (1971).
- 2) Cooper, A., "An analysis of the possible source of contractile forces in striated muscle", J. Theor. Biol. 42 545-562 (1973).
- 3) Y. Ueno, in preparation.
- 4) Mitsui, T., "Induced potential model of muscular contraction mechanism and myosin molecular structure", Adv. Biophys. 36, 107-158 (1999).

## § VI 筋肉収縮の理論 (三井利夫)

## 1. まえおき

生物機能の理論の最高の成功例は神経興奮の Hodgkin-Huxley の現象論であろう。かつてこの理論を基礎方程式から数値計算で丁寧に検討したことがあるが[1], 神経興奮に関するほとんど全ての実験データを統一的に説明する見事さに感嘆した。しかし筋収縮の Huxley の power stroke モデルからは Hodgkin-Huxley の理論のような満足感は得られない。最近の Holmes の swinging neck-lever モデルからも同様である。そこで、これらモデルのもたらした先入観に囚われず、物理学的な常識に沿ってすなおに考えてみたところ、筋収縮のほとんどすべての実験結果を統一的に説明できるモデルが作れた[2]。以下にその要点を述べる。理論の定式化や計算の詳細は[2]を参照していただきたい。また著者名と出版年で引用する論文は[2]の参考文献リストに載っている。

図 1 に骨格筋(a)の構造を示す。(b)は細長い筋肉細胞の一部である。(c)は筋原線維で筋細胞内にある張力発生機関である。(d)はその 1 部の拡大で Z 膜ではさまれた部分をサルコメアと呼ぶ。その構成要素は太いフィラメント(e)と細いフィラメント(f)である。張力発生に直接関与するのは太いフィラメントではミオシン分子で、図(e)の下方に示すように 2 つの頭部を持つ長い分子である。細いフィラメントで張力発生に直接関与するのはアクチン分子で図(f)では白い丸で示した。筋収縮は太いフィラメントと細いフィラメントがお互いに滑り込んでサルコメアが短くなることによる。この滑り合いはミオシンと頭部アクチン分子との相互作用による。この相互作用がどのようなものかが以下の問題である。

文献[2]の I 節でのべたように、Huxley の理論にはいろいろの問題点がある。ここではその 3 点を挙げる。

(1) 筋収縮にはミオシンとアクチンといった大きな蛋白分子が関与する。したがって両蛋白分子の協力で力が発生すると予想するのが自然であろう。しかし Huxley のモデ

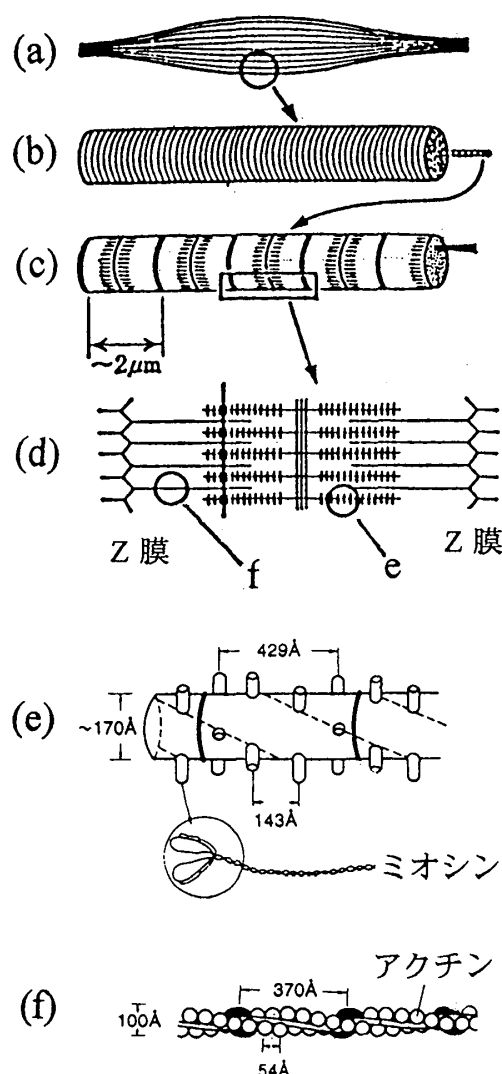


図 1

ルではアクチンはミオシン分子の power stroke の足掛りとなるだけで、蛋白分子に期待されるような能動的な働きをしていない。

(2) Huxley はアクチンフィラメントとミオシンフィラメントの重なり合いの張力発生への効果を調べ、サルコメアの長さが 2.3 から 3.6  $\mu\text{m}$  の範囲で、フィラメント間の重なり合いが 0 近づくにつれ、張力が直線的に 0 に近づくことを観測した。そして張力はその発生に関与するミオシン頭部の数に比例するからミオシン頭部の間には協力的相互作用はなく、頭部は互いに独立に力を発生していると結論した。しかし例えば、同じ太さの鉄の棒を磁場に平行に置いて長さ 10 cm の棒が 1 cm の棒の 10 倍の磁気能率を示すことを観測し、誘起磁化能率は spin の数に比例するから鉄の中には spin-spin の相互作用がない、と推論するのは早計である。フィラメント滑りが起きている状態では、同じミオシンフィラメントから出ているミオシン頭部はフィラメントを通してお互いに押したり引っ張ったりしているから、この意味で相互作用がある筈である。Huxley の結論に従えば、単一ミオシン頭部の挙動は収縮中の筋肉での頭部の挙動に直接につながることであり、この前提で議論が行われることが多いようである。これは 1 個のスピンを磁場配向から鉄の磁化率を議論するようなものである。もっとも等尺収縮の場合、頭部はお互いに押したり引っ張ったりはしないので、この場合に限って Huxley の結論は正しいであろう。

(3) Huxley の理論では、ATP 加水分解と power stroke のサイクルは 1 対 1 対応となっており、power stroke の大きさは 5~10 nm となっている。このようなモデルには内部的に矛盾がある。この問題は新しいモデル考察の出発点ともなるので、次の節で丁寧に論じる。

## 2. Huxley 理論の基本的矛盾

筋収縮には ATP の加水分解エネルギーが使用される。1 分子の ATP の加水分解のエネルギーを  $\varepsilon_{\text{ATP}}$  と記す、0°C で約 21 kT である。Huxley は ATP 分子の加水分解エネルギーで励起されたミオシン頭部はアクチンと結合した状態でだけ力を発生すると仮定した。此の点は Huxley に従うことにする。頭部が  $\varepsilon_{\text{ATP}}$  を消費することで発生する平均の力を  $p$  とする。力を発生している間にミオシンフィラメントがアクチンフィラメントに対して移動した距離を  $D$  とする。 $pD$  がミオシン頭部が  $\varepsilon_{\text{ATP}}$  を用いて行った仕事となる。一方、筋肉が収縮中にする単位時間、単位体積当たりの仕事は、 $P$  を張力、 $V$  を筋肉の収縮速度として  $PV$  で与えられる。熱発生率を  $H$  とすると、単位体積の筋肉が単位時間に消費するエネルギーは  $PV+H$  となる。 $\varepsilon_{\text{ATP}}$  のうち  $PV/(PV+H)$  が力発生に使われたことになる。熱力学の第一法則によってこれは  $pD$  に等しい。すなわち

$$pD = \varepsilon_{\text{ATP}} PV / (PV + H) \quad (1)$$

図 1(d) に筋肉の構成単位サルコメアを示したが、筋肉が発生する張力はその単位断面積に現われるサルコメアの右半分（もしくは左半分）でミオシン頭部が発生する力の和となる。従って張力  $P$  は  $rN_{\text{hs}}p$  で与えられる。ただし  $r$  はミオシン頭部のうち結合状態にある頭部の割合、 $N_{\text{hs}}$  は単位断面積を持ち厚さがサルコメアの半分 (half sarcomere) の長さを持つ筋肉中のミオシン頭部の数である。よって  $r$  は次のように表わせる。

$$r = P / (N_{\text{hs}}p) \quad (2)$$

(1) と (2) 式から、 $r$  は  $D$ 、 $D$  は  $r$  で次のように表わせる。

$$r = D(PV + H) / (\varepsilon_{\text{ATP}} N_{\text{hs}} V) \quad (3a)$$

$$D = r \varepsilon_{\text{ATP}} N_{\text{hs}} V / (PV + H) \quad (3b)$$

(3a) 式の右辺で  $D$  以外の量は実験で求まっているので、カエルの筋肉の  $0^\circ\text{C}$ 、 $P=0$  の値を入ると、

$$D/r = 900\text{nm} \quad (4)$$

となる。Huxley のモデルでは一般に  $D$  を  $5\sim 10\text{ nm}$  としている。(4) 式の  $D$  にこの値を入ると、 $0^\circ\text{C}$ 、 $P=0$  で  $r = 0.0056\sim 0.011$  となる。Huxley のモデルでは  $r$  が筋肉の硬さ (stiffness) に比例して変化し、 $P=0$  の場合の  $r$  は等尺収縮での  $r$  の約  $0.35$  倍位となる。従って、等尺収縮での  $r$  は  $0.0056/0.35\sim 0.011/0.35 = 0.016\sim 0.032$  となる。一方 Ishijima 等 (1994) は等尺収縮での  $p$  を約  $5.7\text{pN}$  と求めている。これを (2) 式に入れると

$$r = 0.41 \quad (5)$$

を得る。Huxley のモデルからの  $r$  ( $0.016\sim 0.032$ ) はこの  $1/10$  以下である。 $0.41$  は実験から直接に求まる値なので、このことは Huxley モデルには基本的なところに矛盾があり、全く違った観点から筋肉の理論を作り直さなくてはならないことを示している。

なお、Yanagida et al. (1985) と Harada et al. (1990) は  $P=0$  でのフィラメント走行速度  $V$  と ATP の分解速度の測定をしており、これからも  $D/r$  の大きさの程度が算定できるが、(4) 式の値同様に大きな値が得られる。

### 3. 内部矛盾のないモデルの構築

#### 3. 1 $r$ 一定の仮定

(4) 式により  $r$  と  $D$  は一方が決ると他方が決まる。Huxley のように  $D$  を一定と仮定し、 $r$  が収縮速度に依存すると考えると上記の矛盾が起る。このような場合の常道は、逆に  $r$  が一定で  $D$  が収縮速度に依存するというモデルを検討することであろう。我々は (5) 式つまり  $r = 0.41$  が収縮速度に依らず常に成立すると仮定した。X 線の赤道反射からアクチンフィラメントの近傍にあるミオシン頭部の数を決めることができるが、この数は収縮速度に依らず一定で [Podolsky et al., 1976; H. E. Huxley, 1979]、 $r$  一定の仮定を支持している。

上述のように (4) 式に  $D = 5\sim 10\text{ nm}$  を入れると  $r = 0.0056\sim 0.011$  となる。一方 (4) 式に  $r = 0.41$  を入れると  $D = 369\text{ nm}$  となる。どちらも思いがけない結果であるが、熱力学第一法則からの結論で避けようがない。以下で示すのは  $r = 0.41$  からは内部矛盾のない理論が作れるということである。

#### 3. 2 生化学者の考え方を尊重する

筋収縮のように、化学エネルギーが力学エネルギーに変換される場合に、生化学者は次のことを前提にするようである。「蛋白分子は一定の内部エネルギーに対しては一定の構造を持つ。内部エネルギーの放出には分子組成の化学的変化か外的刺激 (例えば外力) が必要である。」つまり蛋白分子は与えられた内部エネルギーに対して準安定状態にあるようなことはない。これは蛋白分子が与えられた条件下では決まった働きをするためには必要なことであろう。筋収縮のモデルを考えるにあたってはこの前提を尊重することにする。

頭部がアクチンから離れるには  $\text{Pi}$  と  $\text{ADP}$  が解離し  $\text{ATP}$  が結合することが必要である。Huxley の power stroke モデル或いは Holmes の swinging neck-lever モデルでは、1 回の stroke

もしくは *swinging* の後に頭部がミオシンから離れるので 上の前提によって、ATP 1 サイクルは *power stroke* の 1 サイクルに対応せざるを得ず、頭部が ATP 1 サイクル中に移動する距離は 5~10 nm 程度となる。欧米の単一ミオシン頭部での実験ではこの結論を支持する 5 nm 程度の値が報告されている。一方柳田研の実験では、 $D > 60$  nm [Yanagida et al., 1985],  $D > 200$  nm [Harada et al., 1990]、或いは  $D$  が 15 nm 程度 [Ishijima et al., 1994; Kitamura et al., 1999] といった値が報告されている。ATP 1 サイクル中に *power stroke* を繰り返すとしてこれらの結果を説明することはできないであろう。しかし以下で論じるように、1 節に挙げた問題点 (1), (2), (3) を修正すれば、これらの実験結果は  $D$  が 5 nm 程度という結果と両立しうることになる。

### 3. 3 ミオシンとアクチンの相互作用

1 節の問題点 (1) について考える。

筋肉中でミオシン頭部に働く力にはアクチン分子との結合力とミオシンフィラメントに結合していることによる弾性力があるが、ここでは切り離された単一ミオシン頭部を考えることとし、アクチン分子との結合力だけを問題にする。図 2 はそのような頭部のアクチンフィラメントに沿った位置エネルギー (ポテンシャル) を示す。頭部は ATP の加水分解で活性化されたものとし、正確には ADP や  $P_i$  が結合したものであるが、簡単のため M と記す。図 2A は頭部 M が結合する前のポテンシャルの分布である。各アクチン分子はそれぞれ 1 個のミオシン頭部への結合部位を持つので、アクチンフィラメントに頭部が結合する前に頭部に働く結合力のポテンシャルの谷は、アクチン分子の配列周期 ( $L = 5.46$  nm) で並ぶことになる。

図 2B は M がアクチン分子 A1 に結合した瞬間を谷に落ち込んだ丸で示す。一般に 2 つの分子が結合すると、分子変形の結果それぞれに働く力のポテンシャルは大きく変る。例えば真空 (誘電率  $\epsilon_0$ ) 中にあった球形のイオン (電荷  $e$ ) が誘電率  $\epsilon$  の誘電体の中に入ったとすると、その周りの電場は  $e/(4\pi\epsilon_0r^2)$  から  $e/(4\pi\epsilon r^2)$  に変る。 $\epsilon/\epsilon_0$  が 5 ならば、これは 1/5 倍の変化であり、大きな変化である。一般に誘電体の分極にはイオンの動きに追随できる成分とできない成分

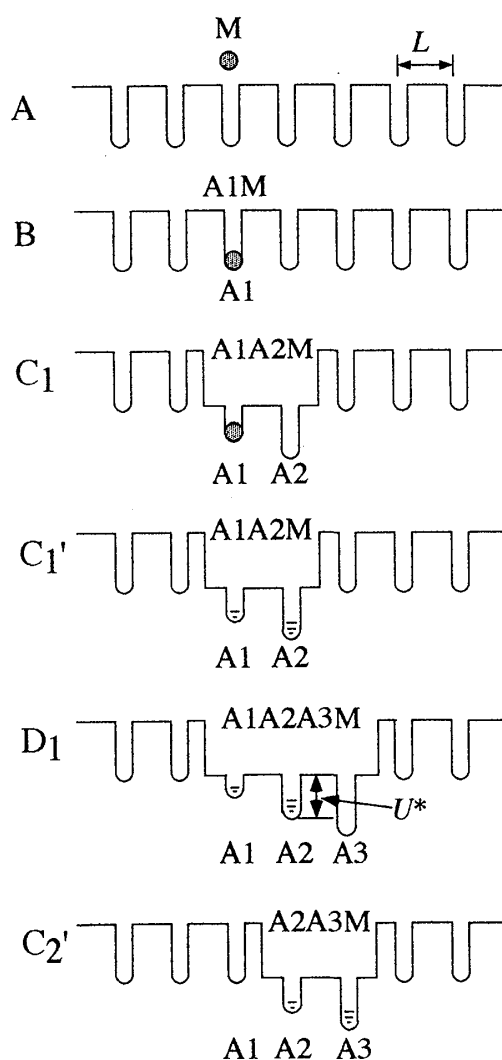


図 2



があり、誘電体中を移動するイオンに働く力は複雑である。しかしそれらを総合してイオンが各瞬間に感じる力がある。以下でポテンシャルというときはそういった力をポテンシャルの形で表現したものとする。

図3 (a) にはミオシン分子の X 線構造解析の結果に基づいて Rayment 等が提案したミオシン頭部と 1 と記したアクチン分子との結合の様子を示す。ここでも結合後にポテンシャルの変化が起るであろうが、アクチンフィラメントの構造は極性なので誘導されたポテンシャルは非対称になる。フィラメントはピエゾ的なので、例えばミオシン頭部のアクチン分子 1 への結合が矢印で示したような電気双極子を生じ、アクチン分子 1 と 2 中に丸で囲んで示した正負の電荷を発生させるといったことはありうるであろう。ミオシン頭部は負に帯電しているので、結果として図3 (b)に示すような深さの違う小さい井戸 1 と 2 を持った広いポテンシャルの谷が生じることは可能である。広いポテンシャル自体は分子変形が全体として結合を安定化するように起ることによる。ミオシンとアクチンの相互作用をこのような形で考えるのは物性物理的には自然なことと思われる。この際の分子変形にはミオシンからアクチンへのエネルギーの流入が伴うと仮定する。1 と 2 の間のポテンシャル障壁が低いとすると、この広いポテンシャルの谷の中で頭部は統計分布することとなる。以下で図3 (b)のようなポテンシャルを基に筋収縮を考える。

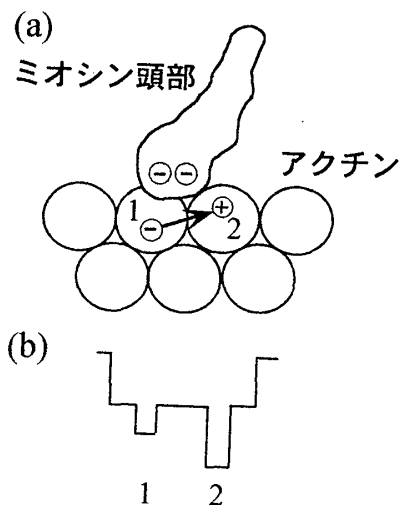


図3

### 3. 4 アクチンフィラメントに結合したミオシン頭部は先ず 5.5 nm 程度移動する

図2に戻ると、結合の少し後には頭部に対するポテンシャルは B から C<sub>1</sub> に変わり、頭部は C<sub>1</sub>' に図式的に示したように 2 つの小さい井戸の中に統計的に分布する。2 つの井戸の深さの差は急速筋長変化についての計算から求めることができ、 $8.2kT$  程度となる。よって頭部は実質的に井戸 2 に局在することになる。そうすると B から C<sub>1</sub> へ変わったのと同じ理由で C<sub>1</sub>' から D<sub>1</sub> への変化が起る筈である。しかし井戸 2 は深いから、D<sub>1</sub> で 2 から 3 へのポテンシャル障壁  $U^*$  は高く、単一ミオシン頭部の場合は頭部結合後の移動はアクチン分子の距離 5.5 nm 程度に止まるであろう。これは欧米での多くの単一ミオシン頭部の実験で移動距離として報告されている値に近い。

### 3. 5 ミオシン頭部の変形の解釈

Rayment 等の提案した筋収縮時のミオシン分子の変形を図4 (a)に示す。点線で描いた形から実線の形へと変る。図(b)はそのモデルで、変形は catalytic domain と neck domain の角度  $\theta$  が変ることによる。ミオシン頭部に外力が加わっていないときの平衡の角度を  $\theta_{eq}$  と記す。

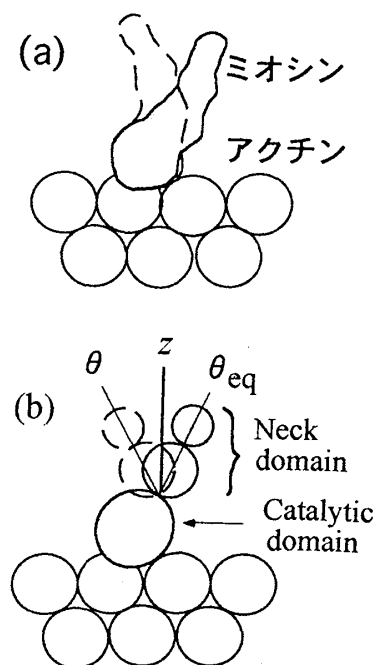


図4

Holmes [1995, 1997]のモデルでは、ミオシン頭部はエネルギーを使って  $\theta$  から  $\theta_{eq}$  へと neck-lever swinging をすることになるが、このモデルは Huxley の power stroke モデル同様に 2 節で論じた矛盾をもたらす。後で 3. 8 節で説明するように、我々のモデルではこの分子変形は catalytic domain の変位に伴う受動的な弾性変形と考えることとなる。

### 3. 6 クロスブリッジの弾性は非線形である

図 5 に示すように、ミオシンフィラメントと頭部を結ぶ部分は tail と呼ばれる。電顕の観測で tail は彎曲しやすく、幾つかの折れ曲がりやすい部分もあることが知られている。筋肉の収縮中には、ミオシンフィラメントがミオシン頭部を押している時間帯がある。図 5 はそのような状態を示し、小さい四角のところで曲げて描くことでこの曲がり易さを示した。したがって tail は引っ張りに対しては

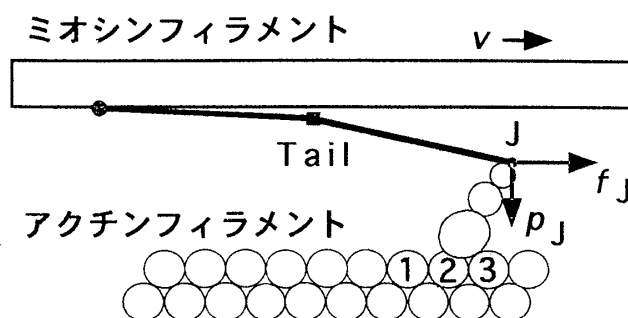


図 5

硬いが、押す力に対しては柔らかい。我々はこの意味で tail の弾性は非線形と仮定した。この仮定から後程図 8 に示すような筋肉の stiffness の張力依存が導ける。なお Huxley の理論では弾性要素はすべて線形になっている。これは実情に合わない仮定と思われる。

### 3. 7 筋肉中のミオシン頭部間の相互作用

1 節の問題点 (2) で筋肉中のミオシン頭部間の相互作用について論じた。この相互作用をどのように数学的に表現するかを考える。

図 5 には収縮中の筋肉でミオシン分子がミオシンフィラメントから押されている状態を示した。図 4(b)の角度で言えば  $\theta < \theta_{eq}$  となった状態である。図 5 には neck domain の上端 J (Junction) がミオシンフィラメントから受ける力を  $f_J$  で示した。多くのミオシン頭部がミオシンフィラメントを引っ張ることでフィラメントは右に動き、この動きが 1 つの頭部に及ぼす力が  $f_J$  である。この意味で  $f_J$  は頭部間の相互作用力である。

いまミオシン頭部が図 2 の  $D_1$  の状態にあるとして、アクチンフィラメントがピエゾ的とすれば、 $f_J$  は図 3 (a) の電荷分布をさらに変え、その結果図 2  $D_1$  の井戸 2 と 3 の間のポテンシャル障壁  $U^*$  低くなることは起り得るであろう。我々は図 6 のように  $U^*$  が  $f_J$  に依存すると仮定した。頭部はそれ自体では図 2 の  $D_1$  から  $C_2'$  にあたる移動がで

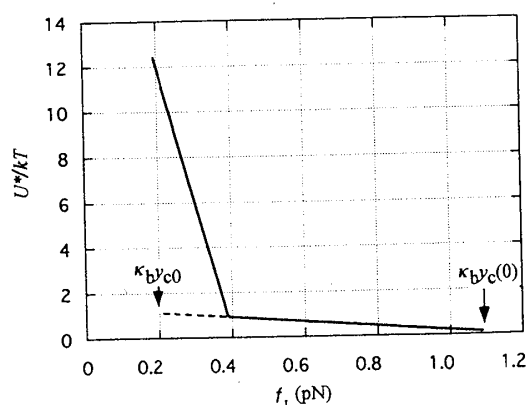


図 6

きない。このことと対応して  $f_f$  が 0 から  $\kappa_{b/c0}$  ( $P=P_0$  での  $f_f$ ) までは  $U^*$  は実質的に無限大と考えた。 $f_f$  が  $\kappa_{b/c0}$  を越えて大きくなると  $U^*$  が下がり、 $D_1$  から  $C_2'$  への転移が可能になる。 $U^*$  が下がることでフィラメントの走行速度は大きくなる。図 6 の  $\kappa_{b/c}(0)$  は  $P=P_0$  での  $f_f$  にあたる。

### 3. 8 筋肉中で頭部はステップ状の動きと力発生を繰り返す

以上のような仮定に基づいて考えると、筋収縮の際のミオシン分子の動きは図 7 のようになることが期待される。すなわち (a) で黒く描いた頭部がアクチン 1 に結合すると、図 2 の  $C_1$  から  $C_1'$  への変化に対応してアクチン 2 へ移動し、neck domain は左に傾く。この結果  $\theta$  は  $\theta_{eq}$  に近づこうとして頭部はミオシンフィラメントを引っ張ることとなる。多くの頭部からのこのような力でミオシンフィラメントは右に滑り、 $\theta$  は  $\theta_{eq}$  になる (b)。ついで neck domain はフィラメントに押されて  $\theta$  は  $\theta_{eq}$  を越え、図 2  $D_1$  の谷 2 から 3 へのポテンシャル障壁  $U^*$  が下がり、 $\theta$  が臨界値  $\theta_c$  ( $P$  の関数) になると (c)、頭部はアクチン 2 から 3 に移動して図 2  $C_2'$  の状態となり (d)、neck domain は左に傾いてまたアクチンフィラメントを引っ張ることとなる。この繰り返しで頭部はステップ状の動きと力発生を繰り返すこととなる。

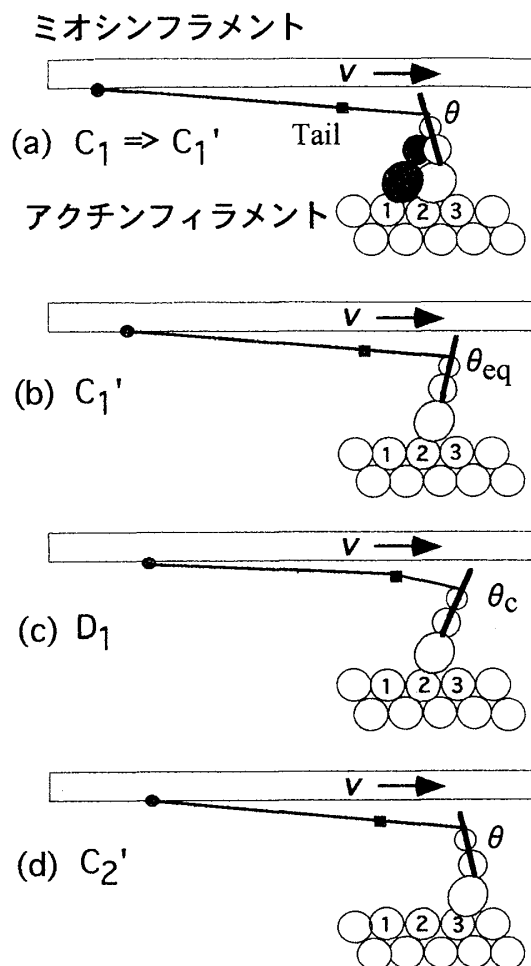


図 7

## 4. 実験データの説明

### 4. 1 生理学的なデータ

筋収縮の生理学的データの基本的なものとしては図 8~11 のようなものがある。図中に丸と四角で示したのは実験データで、実線は我々のモデルによる計算結果である。図 8~10 の横軸は  $P/P_0$  で、 $P$  は張力で  $P_0$  は等尺収縮での最大張力である。図 8 は収縮中の筋肉の硬さ (stiffness) の張力依存を示す。 $S$  は stiffness、 $S(P_0)$  は等尺収縮での  $S$  である。図 9 は筋肉の収縮速度  $V$  と張力との関係である。図 10 は収縮中の筋肉が発生するエネルギー (仕事  $W$  と熱発生率  $H$  の和) の張力依存である。図 11 は筋肉を等尺収縮の状態に置き、ついで筋長を急速に変化させた直後の張力の値  $T_1/T_0$  と 9 ms 後の値  $T_2/T_0$  を示す。横軸  $\Delta y_{hs}$  は半サルコメアあたりの筋長変化である。慣習に従って、ここでは張力  $P$  を  $T$  で、 $P_0$  を  $T_0$  で表す。これらの計算結果は実験データをよく説明する。現象論なので幾つかのパラメー

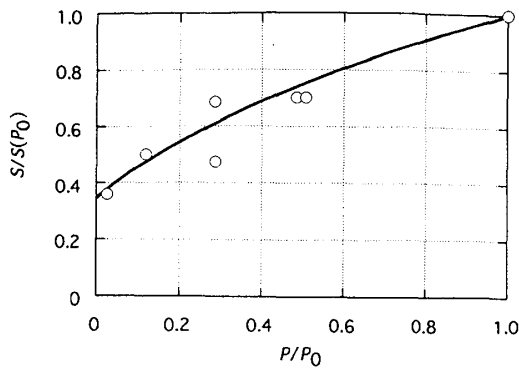


図 8

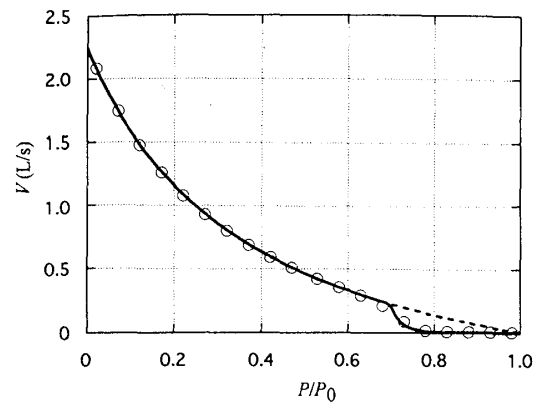


図 9

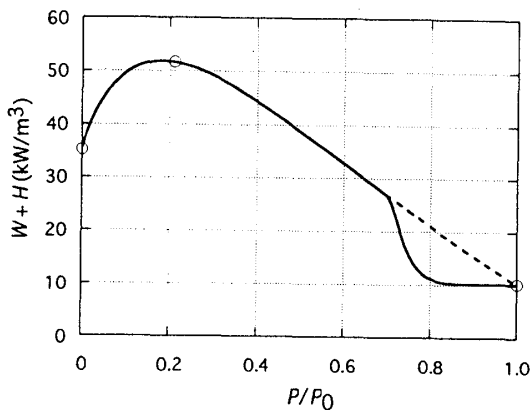


図 10

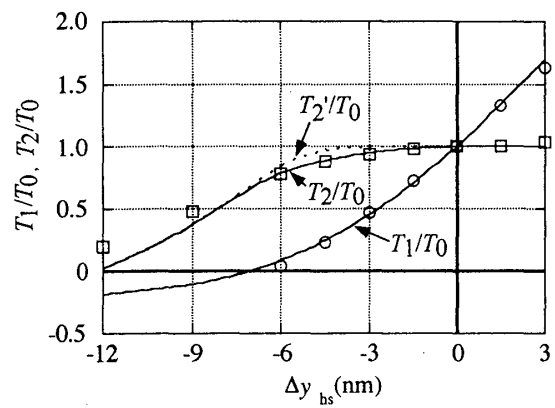


図 11

タを実験に合うように決めての結果であるが、計算式の関数形はモデルが決め、その制約はかなり強い。他のモデルによる計算も行ったことがあるが、このような良い一致が得られる例はなかった。なお、図 11 はミオシン頭部を統計集団として扱った計算結果である。似たような曲線は他の文献にも見られるが、実験式による計算のように思われる。

#### 4. 2 ミオシン分子の協力的相互作用について

Nothnagel と Webb (1982) によると、車軸藻のミオシン分子をばらばらにして車軸藻の細胞に入れたのでは原形質流動は起きないが、ミオシン分子を膜に付着させて入れると流動が起る。これは膜に付着したミオシン頭部間では力を及ぼし合うことが可能となり、ポテンシャル障壁  $U^*$  を小さくすることができて長距離走行が可能となり、その結果流動が起きたものと思われる。

Harada et al. (1990) のアクチンフィラメントがミオシンの“芝生”を走る実験で、40 nm くらいの短いアクチンフィラメントが時々停止するという観測がある。これはミオシンと結合したアクチン頭部が 1 個になった時と予想される。

#### 4. 3 ミオシン頭部の動く距離 $D$ についてのいろいろの実験データは互いに矛盾するものではない

単一ミオシン頭部が ATP の 1 分子の加水分解エネルギーを使ってアクチンフィラメント上をどの程度の距離動けるかについては研究者によって 5 nm 程度から 15 nm 程度といった種々の値が報告されている。図 5 と 6 で議論したように、我々のモデルでは  $f_j$  が働く結果筋肉中のミオシン頭部は長い距離動けるようになる。図 5 には neck domain の上端 J を上から押す力を  $p_j$  と記した。頭部に  $p_j$  のような力が働けば  $f_j$  の場合同様に  $U^*$  が小さくなり、頭部は 5 nm の数倍程度動くようになることは可能であろう。Ishijima et al. (1998) や Kitamura et al. (1999) の実験では頭部を上から押さえる力が働いていそうで、これが 15 nm といった大きな値の原因ではないかと推測される。また neck domain の長さを大きくすると走行速度が大きくなるという観測 [Ueda et al., 1996; Anson et al., 1996] があるが、neck domain が長くなると分子のパッキングの関係で  $p_j$  が働く可能性があろう。 $p_j$  に留意しての単一ミオシン頭部についての実験が望まれる。

多ミオシン分子系の実験では、ミオシン頭部の移動距離  $D$  が 60 nm 以上 [Yanagida et al., 1985], 200 nm 以上 [Harada et al., 1990] という主張がある。これは  $f_j$  が働く系であるから妥当な値と思われる。

#### 4. 4 ミオシン頭部が双頭であることの利点

X 線回折の実験結果によれば、収縮中の筋肉ではミオシン頭部の 80% (Matsubara, 1975) から 92~99% (Yagi et al., 1993) がアクチンフィラメントの近傍に集まっている。 $r = 0.41$  という割合からすると、ミオシン分子の双頭の一方がアクチンに結合し、他方がそれに引きずられてアクチンフィラメントの近くにすることが予想される。

カエルの筋肉では、1 本のミオシンフィラメントあたり 2 本のアクチンフィラメントがあり、1 個のミオシン頭部あたり 1.75 個のアクチン分子がある。 $r = 0.41$  とすると、結合しているミオシン頭部には  $1.75/0.41 = 4.3$  個のアクチン分子が割り当てられる。これは結合体 ( $AiAi+1M$ ) が走るというモデルでは無駄のない個数である。もしミオシン分子が単頭で同じ数の頭部が統計的に分布しているとすれば、頭部が解離したあとの 4.3 個のアクチンをすぐ活用する頭部が近くにあるとは限らない。双頭構造の場合、活性化された頭部が交代要員としてすぐそばに近づくことになり、アクチン分子を無駄なく活用できる。なお、カニの筋肉では、1 本のミオシンフィラメントあたり 6 本ものアクチンフィラメントがある。アクチンが豊富なので、双頭のどちらも同時に近くのアクチンと相互作用しているものと予想される。その方がミオシンをより活用することになるが、多くのアクチンを生合成しなくてはならない。

#### 5. まとめ

1 節の問題点 (1) で述べたように、筋収縮にはアクチンとミオシンという 2 つの大きな蛋白が関与するので、筋収縮はこれらの蛋白分子の協力的相互作用で起ると考える方が自然である。我々のモデルはこの線に沿ったものである。ここではこのことをエネルギー的観点から眺め直して、全体のまとめとする。

図 2 に示したような変化を化学式で書くと、次のようになる。



ついで  $C_1$  から状態は  $D_1$  に変わり、 $f_j$  が働く場合はさらに  $C_2'$  に変る。すなわち

$$C_1 \Rightarrow D_1 \Rightarrow C_2': (A_1A_2MADPPi + A_3) - A_1 = A_2A_3MADPPi$$

となる。 $f_j$ が続いて働けば、 $(A_{i-1}A_iMADPPi + A_{i+1}) - A_{i-1} = A_iA_{i+1}MADPPi$  の形で化学変化がステップ状に続いて起る。ミオシン頭部に働く力  $f_j$  の存在によって、このステップ状の運動と力発生は 3.2 節で述べた生科学者の考え方に矛盾しない。

図 12 にはこのような変化におけるエネルギーの流れを示す。図ではミオシン頭部に蓄えられた Gibbs' free energy  $G$  を四角い容器に溜められた水のように示し、上記の  $(A_{i-1}A_iMADPPi + A_{i+1}) - A_{i-1} = A_iA_{i+1}MADPPi$  なる段階を示す。その前に  $A_{i-1}$  に流れたエネルギーは仕事と熱 ( $w_{i-1} + h_{i-1}$ ) として放出され、張力発生に使われる。なお、我々のモデルでは  $Pi$  と  $ADP$  はエネルギー使用には直接関与しないので、右側に描いてある。 $G$  が適当な量になるとこれらの解離が起るとし、図では  $Pi$  用レベルセンサー と  $ADP$  用レベルセンサー が  $G$  のレベルを感知して  $Pi$  と  $ADP$  が解離する時期を決めるように描いた。

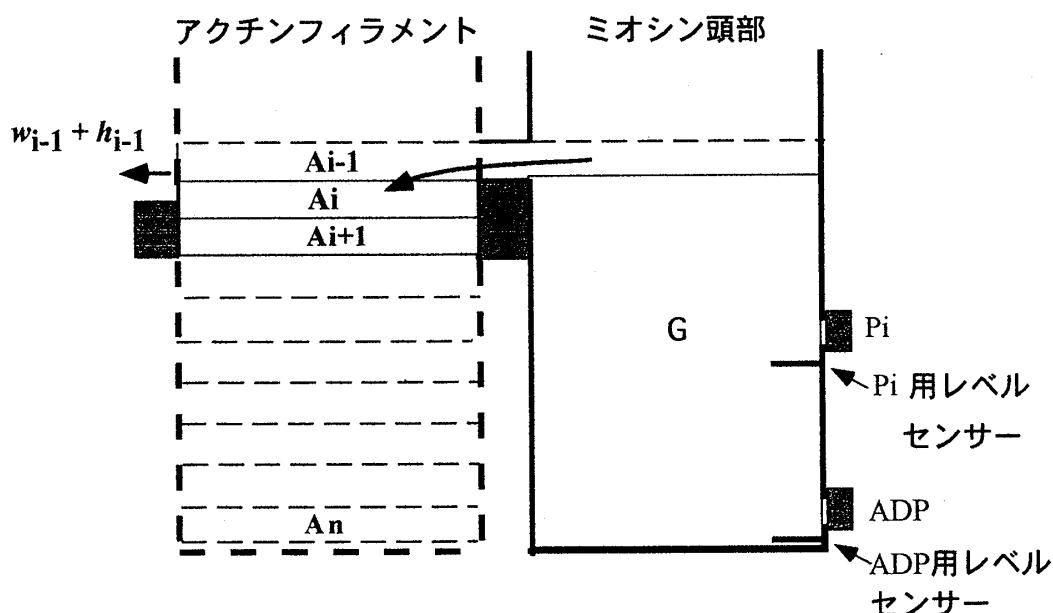


図 12

Huxley のモデルは此の図の左半分を無視し右半分だけを考えたモデルと見ることができ。ミオシン頭部の power stroke は  $Pi$  と  $ADP$  の解離と連動することとなり、3.2 節に述べた生科学者の考え方によれば、power stroke と ATP 加水分解の 1 対 1 対応はほとんど必然的な結論となる。

#### 文献

1. 三井利夫、菅田一博、広野力、中西健二「生物物理学序説」共立出版、1983.
2. T. Mitsui: Adv. Biophys. **36** (1999) 107-158.